

Forebyggelse og behandling af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning

Christina Ruhlmann¹, Peter Clausager Petersen² & Jørn Herrstedt^{3,4}

STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

2) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

3) Klinisk Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V02190116

Stråleterapiinduceret kvalme og opkastning (RINV) forekommer hos ca. halvdelen af de patienter, der får strålebehandling [1]. Kvalme og opkastning er blandt de mest frygtede bivirkninger af kræftbehandling, og kvalme er mere dominerende end opkastning under såvel medicinsk kræftbehandling som strålebehandling [2, 3]. Symptomerne kan være så betydelige, at de kan føre til dehydrering, elektrolytforstyrrelser og fejlerne-ring og i yderste konsekvens medføre, at patienten ikke kan gennemføre strålebehandlingen som planlagt. Flere undersøgelser har vist, at læger undervurderer symptomernes hyppighed og sværhedsgrad, og kun få patienter får antiemetika under strålebehandling og da sjældent givet profylaktisk, men oftest kun ved behov [4, 5].

PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien ved RINV er ikke endeligt afklaret, men lige som ved kemoterapiinduceret kvalme og opkastning er dopamin, serotonin og substans P de vigtigste neurotransmittere. Den bedst beskrevne mekanisme er frigivelsen af serotonin ved bestråling af tyndtarmen, hvorved serotonin signalerer til den centrale emetiske *pathway* via afferente vagusfibre eller direkte til kemoreceptortriggerzonen i hjernestammen. Ved at blokere serotoninreceptorerne farmakologisk kan den emetiske refleksbue afbrydes. For uddybning af patofysiologien og de involverede neurotransmittere/-receptorer og receptorantagonister henvises til [6].

RISIKOFAKTORER FOR STRÅLETERAPIINDUCERET KVALME OG OPKASTNING

Flere faktorer har betydning for, om en patient oplever RINV. Der er i dyremodeller påvist en klar sammen-

hæng mellem stråledosis og opkastning med nedsat latentid til opkastning ved højere stråledoser. Det er umiddelbart forståeligt som følge af mekanismen, der er beskrevet under afsnittet om patofysiologi, at risikoen for RINV er særlig høj, når øvre abdomen er inkluderet i strålefeltet, og denne sammenhæng sammen med feltets størrelse (> 400 cm²) er de eneste strålebehandlingsrelaterede risikofaktorer, der har kunnet påvises i større kliniske studier [1, 5]. I de samme studier undersøgte man for patientrelaterede risikofaktorer, og her fandt man, at tidligere erfaring med kemoterapi eller konkomitant kemostrålebehandling øgede risikoen for RINV. De store feltstørrelser ses primært i forbindelse med palliativ strålebehandling, som ofte gives som en-, to- eller flerfeltsteknik, og hvor dosis pr. fraktion også er højere end ved kurativt intenderet strålebehandling. Moderne strålebehandlingsteknik ved kurativt intenderet behandling, f.eks. intensitetsmoduleret strålebehandling og *volumetric modulated arc therapy*, giver mulighed for i vid udstrækning at skåne normalvævet rundt om tumoren. Man forsøger således at skåne tarmen mest muligt for høj stråledosis ved bestråling af en tumor i abdomen eller pelvis, hvilket i teorien burde nedsætte risikoen for RINV. Til gengæld bliver det på bekostning af et større lavdosisvolumen. Indtil videre er der dog meget sparsom viden om relevante tærskler for stråledosis og volumen, og hvilke risikoorganer, fraset tarmen, der er relevante at skåne. Ved bestråling af en tumor i hjernen og hoved-hals-området vil der blive givet en vis stråledosis til kritisk normalvæv, som for udviklingen af RINV kunne være vestibulæraparatet og specifikke områder i hjernestammen. I et mindre, prospektivt studie med 49 patienter med kræft i næsesvælget fandt man en sammenhæng mellem kvalme og V40 (volumen der fik 40 Gy eller mere) på $\geq 80\%$ af vestibulæraparatet, men ingen sammenhæng mellem opkastning og stråledosis samt -volumen [7].

EVIDENSBASERET VALG AF ANTIEMETIKA

I en række randomiserede studier har man undersøgt effekten af antiemetika under fraktioneret (1,0-3,0 Gy/fraktion) strålebehandling med evaluering efter behandling med op til 20 fraktioner. Serotoninreceptor-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Risikoen for stråleterapiinduceret kvalme og opkastning er størst, når øvre abdomen er med i strålefeltet.
- ▶ Der er behov for øget fokus på antiemetikaprofylakse hos patienter i strålebehandling.
- ▶ Internationale guidelines giver et godt overblik over valg af antiemetika i klinisk praksis.

antagonisterne ondansetron, tropisetron og granisetron er undersøgt enten over for en anden serotoninreceptorantagonist [8], en dopaminreceptorantagonist (metoclopramid eller prochlorperazin) [9, 10] eller placebo [11-13]. I et enkelt studie er kombinationen af ondansetron og dexamethason undersøgt over for ondansetron og placebo [14], og dexamethason alene er undersøgt over for placebo i et andet studie [15]. Endelig er det påvist, at det er bedre at give antiemetika (serotoninreceptorantagonist) som profylakse inden strålebehandling frem for blot at give det ved behov, hvis der opstår RINV [16]. Metodologisk er studierne meget forskellige, og der mangler besvarelse af flere vigtige spørgsmål, herunder optimal varighed af behandling, dosering og tolerans af langvarig behandling med antiemetika. Der foreligger ingen randomiserede studier, hvor man har belyst effekten af neurokinin (NK)₁-receptorantagonisterne under strålebehandling. Sammenlagt gør disse svagheder, at anbefalingerne i RINV-antiemetikaguidelines generelt er på et lavt evidensniveau, herunder anbefalingerne af valg af stofgruppe, dosering og varighed. En oversigt over de randomiserede studier ses i **Tabel 1**.

I et forsøg på at højne evidensen for bedste valg af RINV-profylakse har en forskergruppe udarbejdet en metaanalyse på baggrund af de meget heterogene randomiserede studier, hvor man har inkluderet strålebehandlingsregimer med såvel enkeltfraktionsbehandling som fraktionerede regimer [17]. I metaanalysen fandt man, at serotoninreceptorantagonister er mere effektive i forebyggelsen af opkastning under strålebehandling end placebo eller en dopaminreceptorantagonist. I forhold til forebyggelse af kvalme, fandtes der ingen signifikant forskel mellem serotonin- og dopaminreceptorantagonisterne.

Der foreligger ingen randomiserede antiemetikastudier vedrørende RINV ved bestråling af hjernen. Ved bestråling af hjernen, herunder specielt ved helhjernebestråling kan der i varierende grad forekomme intrakranielt ødem, hvilket medfører øget intrakranielt tryk og symptomer herpå bl.a. i form af kvalme og opkastning. Denne form for RINV adskiller sig patofysiologisk fra den tidligere beskrevne patofysiologi ved RINV, og profylakse/behandling adskiller sig på samme vis, idet der her foretrækkes kortikosteroid pga. den antiinflammatoriske effekt.

KVALME OG OPKASTNING VED KOMBINERET STRÅLE- OG KEMOTERAPI

Som regel er det anvendte kemoterapeutikum i forbindelse med konkomitant stråle- og kemoterapi mere emetogent end strålebehandlingen, og patienten vil derfor få antiemetika i henhold til det emetogene niveau for kemoterapi. Ved visse former for konkomitant stråle- og kemoterapi synes begge modaliteter at bi-

drage til den samlede risiko for kvalme og opkastning, der således overstiger risikoen ved kemoterapi alene. F.eks. oplever patienter med strålefelt i hoved-halsområdet ikke i samme grad RINV som patienter, der får strålebehandling mod bækkenet, på trods af at de alle får samme slags kemoterapi [3]. Det kan der være flere årsager til, men et væsentlig bidrag menes at være bestråling af tarmen i bækkenet. Det er derfor nødvendigt med randomiserede undersøgelser af valg af antiemetika ved forskellige konkomitante regimer.

I en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse inkluderede man patienter, der havde livmoderhalskræft og fik kemoterapi (cisplatin 40 mg/m² en gang ugentligt) og strålebehandling (dagligt i fem dage hver uge). Tillæg af NK₁-receptorantagonisten fosaprepitant øgede den antiemetiske effekt af steroid og serotoninreceptorantagonisten palonosetron mere end tillæg af placebo, når man vurderede hele det fem uger lange behandlingsforløb [18].

I et andet randomiseret dobbeltblindet forsøg med patienter i lignende behandlingsforløb, men for hovedhals- eller spiserørskræft, blev fosaprepitant sammenlignet med olanzapin ved første behandling med cisplatin. Alle patienterne fik tillige steroid og serotoninreceptorantagonist. De to behandlinger var ligeværdige i forhold til det primære endepunkt komplet respons (ingen opkastning og intet behov for andre antiemetika 0-120 timer efter cisplatinbehandling), men der var signifikant bedre beskyttelse mod kvalme i dagene efter kemoterapi i gruppen, der fik olanzapin, end i gruppen, der fik fosaprepitant [19]. Olanzapin påvirker en lang række receptorer, hvilket måske kan forklare både den øgede effekt mod kvalme, og at der var signifikant mere døsighed/sedation i olanzapingruppen end i fosaprepitantgruppen.

ANTIEMETIKAGUIDELINES

På baggrund af den tilgængelige litteratur om RINV, og hvor denne er mangelfuld i høj grad på baggrund af ekspertvurderinger, har anerkendte selskaber udviklet antiemetikaguidelines (**Tabel 2**). Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) og European Society for Medical Oncology (ESMO) har udviklet en fælles guideline [20, 21], ligesom American Society of Clinical Oncology har guidelines [22], der ligger meget tæt op ad MASCC/ESMO-guidelines. Endvidere udgives der årligt en klinisk praksis-guideline fra National Comprehensive Cancer Network [23]. Guidelines giver anbefalinger vedrørende valg af antiemetika, forslag til dosering og varighed af profylakse (Tabel 2).

Guidelines giver ikke anbefalinger om valg af antiemetikapræparatgrupper ud fra risikoen for bivirkninger. Hvis der opstår uacceptable bivirkninger af et præparat (f.eks. obstipation fra en

TABEL 1

Randomiserede studier vedr. effekt af antiemetika under fraktioneret strålebehandling.

Reference	Design	Strålebehandling: felt, areal, dosis, fraktioner	Antiemetika	Ingen opkastning, %	Ingen kvalme, %
[9]	n = 192 DB Solide tumorer	Fra øvre grænse af Th11 til nedre grænse af L3 > 100 cm ² > 1,8 Gy/fraktion ≥ 5 fraktioner	1) OND 8 mg t.i.d.	Første 5 fraktioner: 67* Overall: 59*	Overall: 31
			2) PRO 5 mg t.i.d.	Første 5 fraktioner: 34 Overall: 35	Overall: 21
			Profylakse og op til 3 dage efter sidste fraktion		
[11]	n = 111 DB Gynækologisk og nongynækologisk cancer	Fra øvre grænse af Th11 til: a) nedre grænse af L2, b) pelvis, c) hele abdomen > 90 cm ² a) ≥ 1,7 Gy/fraktion, b) 2,0 Gy/fraktion, c) 1,0 Gy/fraktion ≥ 8 fraktioner	OND 8 mg b.i.d.	Første 5 fraktioner: 79* Overall: 67*	Første 5 fraktioner: 46* Overall: 17
			Placebo b.i.d.	Første 5 fraktioner: 5 Overall: 45	Første 5 fraktioner: 18 Overall: 9
			Profylakse og op til 2 dage efter sidste fraktion		
[10]	n = 23 Åbent Seminom	Paraaortalt og ipsilaterale iliakale områder 2,0 Gy/fraktion 15 fraktioner	TRO	Overall: 90	Overall: ingen signifikant kvalme ^a 82*
			MET	Overall: 50	Overall: ingen signifikant kvalme ^a 25
			Profylakse under strålebehandling		
[13]	n = 416 DB Solide tumorer	Mellem thorax og pelvis x Gy/fraktion, median modtaget 8 Gy på tidspunktet for »ved behov«/indgang i studiet		Behandlingssucces ^b	
			Placebo	Første 2 t.: 53, første 12 t.: 41	
			OND 8 mg	Første 2 t.: 69*, første 12 t.: 53*	
			OND 16 mg	Første 2 t.: 70*, første 12 t.: 56*	
		Ved behov: 1 dosis			
[8]	n = 34 DB Hæmatologisk malign sygdom eller aplastisk anæmi	Helkropsbestråling 1,2 Gy/fraktion, 11 fraktioner hyperfraktioneret: 4 dage	GRA 2 mg	Overall: 33*	Overall: 11
			OND 8 mg	Overall: 27*	Overall: 13
			Historisk kontrol - ingen 5-HT ₃ -receptorantagonist	Overall: 0	Overall: 0
			Profylakse under strålebehandling		
[15]	n = 154 DB Solide tumorer	Fra øvre grænse af Th11 til nedre grænse af L3 80 cm ² < 2,0 Gy/fraktion eller > 2,0 Gy/fraktion: 14% af patienterne ≥ 5 fraktioner	DEX 2 mg t.i.d.	Første 4 fraktioner: 75*	-
			Placebo	Første 4 fraktioner: 49	
			Profylakse over 5 fraktioner		

FORTSÆTTES »

 TABEL 1 FORTSAT

Her kan der stå en indledende tekst - eller denne tabel kan slettes, hvis den ikke bruges. Teksten kan sagtens være på flere linjer.

Reference	Design	Strålebehandling: felt, areal, dosis, fraktioner	Antiemetika	Ingen opkastning, %	Ingen kvalme, %
[12]	n = 264 DB Solide tumorer	Fra øvre grænse af Th11 til nedre grænse af L3 > 100 cm ² 1,5-3,0 Gy/fraktion 10-30 fraktioner	GRA 2 mg	Første 24 t.: 93* > 10 fraktioner: 86* Overall: 58*	24 t.: ~ 79* > 10 fraktioner: 32 Overall: 31*
			Placebo	Første 24 t.: ~ 62 > 10 fraktioner: ~ 69 Overall: 42	24 t.: ~ 45 > 10 fraktioner: ~ 32 Overall: 17
			Profylakse over 20 fraktioner		
[16]	n = 288 Åbent 3:4-ratio Pro- fylakse: ved behov Solide tumorer	Abdomen, pelvis, thorax, hjerne Dosis og fraktionering ikke veldefineret > 3 Gy/ fraktion	TRO 5 mg fast ^c ,	Første 7 dage ^e : 0,41 ± 0,9*	7 dage ^e : 1) 0,4 ± 0,7*
			TRO 5 mg p.n. ^d	Første 7 dage ^e : 1,14 ± 1,4	7 dage ^e : 0,98 ± 1,0
[14]	n = 204 DB Solide tumorer og lymfomer	Fra øvre grænse af Th11 til nedre grænse af L3 > 80 cm ² 1,0-2,0 Gy/fraktion, ≥ 20 Gy total ≥ 15 fraktioner	OND 8 mg b.i.d. + DEX 4 mg: 1-5 fraktioner	Første 5 fraktioner: 78 Fraktion 1-15: 23*	Første 5 fraktioner: 50 Fraktion 1-15: 15
			OND 8 mg b.i.d. + placebo: 1-5 fraktioner	Første 5 fraktioner: 71 Fraktion 1-15: 12	Første 5 fraktioner: 38 Fraktion 1-15: 9
			Profylakse over 5 fraktioner Ved behov: OND 8 mg t.i.d. ved fraktion 6-15		

b.i.d = 2 × dgl.; DB = dobbeltblindet; DEX = dexamethason; GRA = granisetron; HT₃ = hydroxytryptamin; MET = metoclopramid; OND = ondansetron; overall = den samlede studieperiode; p.n. = pro necessitate; PRO = prochlorperazin; t.i.d = 3 × dgl.; TRO = tropisetron.

*) Statistisk signifikant sammenlignet med placebo eller historisk kontrol.

a) Score på < 25 mm på visuel analog skala.

b) 0-1 opkastninger 0-2 t. efter behandling med studiemedicin; ingen opkastninger 2-12 t. efter behandling; mild kvalme eller mindre; ingen antiemetika ved behov.

c) Profylakse og op til 7 dage efter sidste fraktion.

d) Ved behov når kvalme og opkastning opstod.

e) Mean ± standardafvigelse.

serotoninreceptorantagonist), kan man forsøge skift til en anden præparatgruppe (f.eks. skift til en dopaminreceptorantagonist), ligesom præparaternes bivirkningsprofil skal tages med i overvejelserne ved forskellige strålefeltslokaliseringer. F.eks. vil man undgå at give tarmmotilitetsfremmende præparater ved bestråling af bækkenregionen, hvor patienterne ofte får stråleterapi-induceret diarré.

KONKLUSION OG FREMTIDSPERSPEKTIVER

RINV er generelt undervurderet, og der er behov for større fokus på og øget viden om optimal antiemetikaprofylakse. Der er god hjælp at hente i de anerkendte guidelines, og implementering af disse på de kliniske onkologiske afdelinger vil bidrage til at højne standarden af den samlede understøttende behandling til gavn for patienterne i forløbet af strålebehandlingen.

Fraset ved kombination af stråle- og kemoterapi er NK₁-receptorantagonisterne ikke systematisk undersøgt som RINV-profylakse. Der mangler relevante un-

dersøgelser til belysning af effekten af NK₁-receptorantagonister ved f.eks. bestråling af øvre abdomen, der er mere emetogent end bækkenbestråling. Endvidere efterlyses der udvikling af metoder til risikovurdering, således at antiemetikaprofylakse i fremtiden kan skræddersys til den enkelte patient, hvorved både under- og overbehandling undgås. Endelig bør det undersøges, om nye former for stråleterapi såsom protonbehandling og behandling med MR-accelerator nedsætter risikoen for RINV.

 **TABLE 2**

Risikoniveauer og rekommandationer for profylakse og behandling af stråleterapiinduceret kvalme og opkastning som foreslået i internationale guidelines.

Risikoniveau	MASCC/ESMO [20]		ASCO [21]		NCCN [22]	
	strålefeltets lokalisation	antiemetika	strålefeltets lokalisation	antiemetika	strålefeltets lokalisation	antiemetika
Højt	Helkropsbestråling	Profylakse med serotonin-RA + dexamethason	Helkropsbestråling	Profylakse dgl. med granisetron eller ondansetron + dexamethason	Helkropsbestråling	Profylakse dgl. med granisetron eller ondansetron ± dexamethason
Moderat	Øvre abdomen, kraniospinal	Profylakse med serotonin-RA ± dexamethason	Øvre abdomen, kraniospinal	Profylakse dgl. med granisetron, ondansetron eller tropisetron + dexamethason: første 5 fraktioner	Øvre abdomen	Profylakse dgl. med granisetron eller ondansetron ± dexamethason
Lavt	Kranie	Profylakse eller ved behov med dexamethason	Kranie, hoved-hals, thorax, pelvis	Ved behov granisetron, ondansetron, dexamethason, prochlorperazin, metoclopramid	Ingen anbefaling	Ingen anbefaling
Minimalt	Hoved-hals, thorax, pelvis	Profylakse eller ved behov med dexamethason, dopamin-RA eller en serotonin-RA	Ekstremiteter, bryst	Ved behov granisetron, ondansetron, dexamethason, prochlorperazin, metoclopramid	Ingen anbefaling	Ingen anbefaling
	Ekstremiteter, bryst	Ved behov med dexamethason, dopamin-RA eller serotonin-RA				
Konkomitant stråle- og kemoterapi	-	Gives iht. det mest emetogene regime, som oftest vil være den konkomitante kemoterapi	-	Gives iht. det mest emetogene regime, som oftest vil være den konkomitante kemoterapi	-	Gives iht. det mest emetogene regime, som oftest vil være den konkomitante kemoterapi

ASCO = American Society of Clinical Oncology; ESMO = European Society for Medical Oncology; MASCC = Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; RA = receptorantagonist.

SUMMARY

Christina Ruhlmann, Peter Clausager Petersen & Jørn Herrstedt:

Prophylaxis and treatment of radiation-induced nausea and vomiting

Ugeskr Læger 2019;181:V02190116

This review summarizes the current knowledge of radiation-induced nausea and vomiting (RINV), which occurs in approximately 50% of patients undergoing radiotherapy. Poor control of the symptoms may result in dehydration and electrolyte disturbances leading to delay or even disruption of the planned schedule, which in turn results in decreased disease control. Patients report RINV as distressing symptoms, and under-treatment is a major problem. Evidence-based antiemetic guidelines have been developed, but lack of adherence is a barrier to improvement of symptom control and quality of life during radiotherapy.

KORRESPONDANCE: Jørn Herrstedt. E-mail: jherr@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 19. juni 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. august 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol* 2010;94:36-41.
- de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer* 1997;76:1055-61.
- Ruhlmann CH, Iversen TZ, Okera M et al. Multinational study exploring patients' perceptions of side-effects induced by chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;117:333-7.
- Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009;17:23-32.
- Italian Group for Antiemetic Research. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:619-25.
- Petersen PC, Ruhlmann C, Herrstedt J. Kvalme og opkastning induceret af medicinsk kræftbehandling. *Ugeskr Læger* 2019;181:V02190115.
- Lee VH, Ng SC, Leung TW et al. Dosimetric predictors of radiation-in-

- duced acute nausea and vomiting in IMRT for nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:176-82.
8. Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W et al. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:203-10.
 9. Priestman TJ, Roberts JT, Upadhyaya BK. A prospective randomized double-blind trial comparing ondansetron versus prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:358-63.
 10. Aass N, Hatun DE, Thoresen M et al. Prophylactic use of tropisetron or metoclopramide during adjuvant abdominal radiotherapy of seminoma stage I: a randomised, open trial in 23 patients. *Radiother Oncol* 1997;45:125-8.
 11. Franzen L, Nyman J, Hagberg H et al. A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:587-92.
 12. Lanciano R, Sherman DM, Michalski J et al. The efficacy and safety of once-daily Kytril (granisetron hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:763-72.
 13. LeBourgeois JP, McKenna CJ, Coster B et al. Emesis Study Group for the Ondansetron Orally Disintegrating Tablet in Radiotherapy Treatment. Efficacy of an ondansetron orally disintegrating tablet: a novel oral formulation of this 5-HT(3) receptor antagonist in the treatment of fractionated radiotherapy-induced nausea and emesis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:340-7.
 14. Wong RK, Paul N, Ding K et al. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19). *J Clin Oncol* 2006;24:3458-64.
 15. Kirkbride P, Bezjak A, Pater J et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced emesis: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:1960-6.
 16. Mystakidou K, Katsouda E, Linou A et al. Prophylactic tropisetron versus rescue tropisetron in fractionated radiotherapy to moderate or high emetogenic areas: a prospective randomized open label study in cancer patients. *Med Oncol* 2006;23:251-62.
 17. Salvo N, Doble B, Khan L et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:408-17.
 18. Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:509-18.
 19. Navari RM, Nagy CK, Le-Rademacher J et al. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Community Support Oncol* 2016;14:141-7.
 20. Ruhlmann CH, Jahn F, Jordan K et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2017;25:309-16.
 21. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27:v119-v33.
 22. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-61.
 23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Antiemetics. Version 1.2019 - February 28. URL: <https://www.nccn.org/> (24. maj 2019).